

## ¿Se puede mejorar el fallo primario del injerto en el trasplante pulmonar?

A. Varela de Ugarte

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

La fibrosis quística asociada a insuficiencia respiratoria terminal representa una de las indicaciones más relevantes de trasplante pulmonar. Son pacientes jóvenes a los que el trasplante pulmonar ofrece calidad de vida y supervivencia aceptable con una baja mortalidad perioperatoria. El Grupo de Valencia<sup>1</sup>, con una amplia experiencia en trasplante pulmonar, cuando analiza sus excelentes resultados con esta técnica en pacientes con fibrosis quística en su artículo incluido en esta Revista, llega a la conclusión de que la variable que condiciona significativamente la mortalidad perioperatoria es el fallo primario del injerto pulmonar (FPIP), que se define como el cociente entre presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno inspirado menor 200 mmHg durante las primeras 72 h posteriores al implante. Además, el FPIP se ha relacionado con un aumento del riesgo de rechazo agudo y, a medio-largo plazo, desarrollo de bronquiolitis obliterante como expresión de rechazo crónico. A pesar de todo, estamos hablando del grupo de pacientes con mejor supervivencia a corto y largo plazo. Pero ¿qué ocurre en el resto de pacientes trasplantados? En una reciente revisión de nuestra propia experiencia, la complicación que más influía en la mortalidad fue el FPIP, seguido de las complicaciones infecciosas y renales. Los pacientes con enfermedades restrictivas y los obesos son los que muestran mayor riesgo de FPIP, así como los trasplantados procedentes de donantes mayores de 53 años, varones, cuya muerte ha sido secundaria a traumatismo craneoencefálico, los fumadores, los donantes transfundidos o con infiltrados radiológicos y con algún cultivo positivo. Los trasplantes que durante la intervención quirúrgica precisaron circulación extracorpórea, transfusión durante el trasplante y los de tiempo de isquemia mayor de 6 h también demostraron mayor incidencia de FPIP.

Por lo tanto, el FPIP es el responsable de parte de la morbimortalidad asociada al trasplante pulmonar y se revela como secundario a múltiples factores relacionados con el receptor, donante y el propio acto quirúrgico. Pero, ade-

más, hay que añadir que el injerto pulmonar, desde su extracción hasta su implante, debe preservarse y su metabolismo reducirse al mínimo durante el tiempo de isquemia.

En la actualidad, ¿qué es lo que se está haciendo para reducir el FPIP? Las últimas publicaciones relacionadas con el tema están fundamentadas en 3 direcciones:

1. Aumentar el número de donantes mediante estrategias que mejoren la función pulmonar de los injertos, incluso en los denominados marginales o subóptimos.

2. Explorar la posibilidad de incorporar al grupo de donantes en muerte cerebral a los que presentan asistolia, los llamados donantes en parada cardíaca.

3. Valorar pulmones *ex vivo* en un circuito aislado mediante su reperfusión/ventilación y teóricamente tratarlos para su optimización y posterior trasplante.

### Mejoría de la función pulmonar de los injertos

El daño celular secundario a la preservación y reperfusión del pulmón se ha estudiado ampliamente. La preservación del pulmón, tanto del endotelio vascular como de las células epiteliales alveolares, ha suscitado múltiples estudios experimentales y clínicos<sup>2</sup>. El endotelio vascular responsable de la coagulación, el tono vascular y la respuesta inflamatoria se ha tratado experimentalmente con inhibidores de la coagulación como la esterasa C1 y la antitrombina III<sup>3</sup> para prevenir el aumento de factores protrombóticos y antifibrinolíticos durante la isquemia. La alteración de los neumocitos tipo II y secundariamente del surfactante, tanto en el donante como en el receptor, ha sido también motivo de múltiples estudios<sup>4</sup>. Las soluciones de preservación bajas en potasio han mejorado el edema intersticial, la acidosis, la actividad del adenosintrifosfato y la acción de los radicales libres de oxígeno.

Todavía no es posible evaluar qué influencia tendrán estos estudios experimentales en la clínica. En la actualidad la incidencia del FPIP parece haber disminuido sólo a expensas de la introducción de soluciones de preservación bajas en potasio<sup>5</sup>. Lo que parece indudable es que ha mejorado el conocimiento de los mecanismos implicados en el FPIP y, por tanto, la introducción de nuevas estrategias mejorará los resultados del trasplante.

Correspondencia: Dr. A. Varela de Ugarte.  
Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Puerta de Hierro.  
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.  
Correo electrónico: avarelade.hpth@salud.madrid.org

Recibido: 11-2-2005; aceptado para su publicación: 22-2-2005.

### Donantes en parada cardíaca

La mayoría de los órganos trasplantados en la actualidad provienen de donantes declarados muertos por criterios neurológicos (muerte cerebral). La muerte cerebral se asocia a depleción hormonal y aumento de citocinas proinflamatorias, y en la tercera parte de los donantes se produce edema pulmonar neurogénico. Cuando los órganos provienen de donantes después de una asistolia se denominan donantes en parada cardíaca<sup>6</sup>. La utilización de pulmones provenientes de este tipo de donantes ha sido muy estudiada experimentalmente, y se especula que estos donantes que fallecen en parada cardíaca súbita pueden tener pulmones de mejor calidad debido a la ausencia de ventilación mecánica y a la falta de respuesta inflamatoria sistémica y desarrollo de edema pulmonar neurogénico<sup>7</sup>. El riesgo de FPIP podría ser mayor en estos donantes por el tiempo de isquemia caliente, es decir, el tiempo desde la parada cardíaca hasta el inicio de las maniobras de preservación, que no existe en el donante en muerte cerebral. Experimentalmente se ha comprobado que este tiempo puede ser tolerable hasta 60-90 min en un cadáver sin realizar ninguna maniobra de resucitación<sup>8</sup>. La depleción de los títulos de nucleótidos de adenina y la formación de hipoxantina como marcador de muerte cerebral se enlentecen cuando los pulmones de cadáver se ventilan e insuflan.

El primer trasplante clínico unipulmonar lo realizaron en 2001 Steen et al<sup>9</sup> en Lund (Suecia), con un donante cuya asistolia se produjo en el propio hospital. La paciente fue extubada a las 24 h de la intervención sin signos de FPIP y se encontraba bien hasta los 5 meses postrasplante, cuando se realizó la publicación de este caso. Nuestro grupo, en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid, comienza su experiencia con donantes en asistolia extrahospitalarios en el año 2002 en colaboración con el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, que centraliza todas las urgencias con parada cardíaca en la Comunidad de Madrid<sup>10</sup>. Hasta el momento, hemos realizado 11 trasplantes bipulmonares y 2 unipulmonares. Un solo paciente ha presentado FPIP en el postoperatorio inmediato y hemos comprobado en esta corta experiencia que los injertos tienen significativamente menos infección cuando se comparan en el mismo intervalo de tiempo con trasplantes pulmonares procedentes de donantes en muerte cerebral.

### Valoración *ex vivo* de la función pulmonar

Este nuevo concepto de valoración de pulmones donantes abre unas perspectivas futuras muy interesantes. En la actualidad, la valoración de la función pulmonar se realiza en el donante cadáver y en muchas ocasiones se ve dificultada por la inestabilidad hemodinámica, fármacos vasoactivos, perfusión de volumen, sangre, alteraciones en la ventilación, etc. La valoración *ex vivo* consiste en la extracción pulmonar y su revaloración en condiciones óptimas mediante la reperfusión controlada de los órganos en un circuito aislado con una solución

especial normotérmica<sup>11</sup>. Esta situación permite no sólo la inspección cuidadosa del órgano, sino también de su capacidad funcional expresada en el intercambio gaseoso, parámetros hemodinámicos y ventilatorios. Con la reperfusión *ex vivo* se pueden valorar órganos previamente rechazados *in vivo* para trasplante. Steen et al<sup>8</sup> han demostrado que la reperfusión normotérmica es posible durante varias horas sin desarrollo de edema ni alteraciones en el intercambio gaseoso. Esta situación también puede permitir teóricamente en pulmones de inferior calidad su tratamiento: antibióticos, inotrópicos, diuréticos, fluidos, esteroides, optimización de la ventilación y broncoscopias con lavados broncoalveolares e incluso seguimiento radiológico<sup>12</sup>. Por último, la reperfusión *ex vivo* potencialmente puede preservar pulmones durante largos períodos (experimentalmente más de 24 h), por lo que se podrían aceptar órganos localizados en hospitales a mayor distancia o transformar el trasplante pulmonar en una intervención programada<sup>8</sup>.

A pesar de que la incidencia de FPIP relacionada con las lesiones que se producen durante los tiempos de isquemia y reperfusión de los injertos pulmonares no ha variado significativamente en los últimos años, se abren estrategias que nos permitirán valorar y mejorar el funcionalismo de los pulmones para su ulterior trasplante.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Padilla J, Calvo V, Jordá C, Escrivá J, Cerón J, Peñalver C, et al. Fibrosis quística y trasplante pulmonar. Mortalidad perioperatoria. Arch Bronconeumol. 2005;41:489-92.
2. Padilla AM, Padilla JD. Estado actual de la preservación pulmonar. Arch Bronconeumol. 2004;40:86-93.
3. Salvatierra A, Guerrero R, Rodríguez M, Álvarez A, Soriano F, López-Pedrería R, et al. Antithrombin III prevents early pulmonary dysfunction after lung transplantation in dog. Circulation. 2001;104:2975-80.
4. Casals C, Varela A, Ruano ML, Valiño F, Pérez-Gil J, Torre N, et al. Increase of C-reactive protein and decrease of surfactant protein A in surfactant after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 1998;17:43-9.
5. Gámez P, Córdoba M, Millán I, Madrigal L, Alfageme F, Álvarez R, et al. Mejoras en la preservación pulmonar. Tres años de experiencia con una solución de dextrano bajo en potasio. Arch Bronconeumol. 2005;41:16-9.
6. Kootstra G, Kievit J, Nederstigt A. Organ donors: heartbeating and non-heart-beating. World J Surg. 2002;26:181-4.
7. Varela A, Núñez JR, Gámez P, et al. Are our hospital non-heart-beating donors (NHBD) better than brain dead lung donors? J Heart Lung Transplant. 2004;23:87.
8. Steen S, Liao Q, Wierup PN, et al. Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment *ex vivo*. Ann Thorac Surg. 2003;76:244-52.
9. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. Lancet. 2001;357:825-9.
10. Núñez JR, Varela A, Del Río F, et al. Bipulmonary transplants with lungs obtained from two non-heart-beating donors who died out of hospital. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127:297-9.
11. Rega F, Jannis N, Verleden G, et al. Long-term preservation with interim evaluation of lungs from a non-heart-beating donor after a warm ischemic interval of 90 minutes. Ann Surg. 2003;238:782-93.
12. Reutzel-Selke A, Zschockei T, Denecke C, et al. Short-term immunosuppressive treatment of the donor ameliorates consequences of ischemia/reperfusion injury and long-term graft function in renal allografts from older donors. Transplantation. 2003;75:1786-92.